FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

PARIJS

Année 197 1973

N° 7

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DOMINIQUE DAILHE

née le 10 Janvier 1944 à CASABLANCA (MAROC)

Présentée et soutenue publiquement le 19 73

MECANISME D'ACTION ET INDICATIONS DU DIAZOXIDE : SULFAMIDE HYPERGLYCEMIANT

A PROPOS D'UN CAS D'ADENOME LANGERHANSIEN.

Président : Mr. RAMBERT, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

Anné 197 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DOMINIQUE DAILHE

née le 10 Janvier 1944 à CASABLANCA (MAROC)

Présentée et soutenue publiquement le . . . . . 19 . . .

MECANISME D'ACTION ET INDICATIONS DU DIAZOXIDE : SULFAMIDE HYPERGLYCEMIANT

A PROPOS D'UN CAS D'ADENOME LANGERHANSIEN.

Président : Mr. RAMBERT, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Jean-Bernard,

A mes Parents

en témoignage de ma reconnaissance,

A tous les Miens,

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549227_0024

à notre Maître,

Monsieur Le Professeur RAMBERT

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

qu'il trouve ici l'assurance de notre gratitude et l'expression de notre profonde admiration.

à Monsieur Le Professeur Agrégé Francis THERVET

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et dont l'aide a largement contribué à l'accomplissement de ce travail.

qu'il en soit ici remercié.

PREMIERE PARTIE :

OBSERVATION CLINIQUE

Monsieur Joseph C..., 87 ans entre dans le service du Pr BOUDIN, le 16 Mai 1972 pour bilan de troubles psychiques nocturnes apparus récemment.

I-ANTECEDENTS

- Les antécédents chirurgicaux sont discrets :
  - = Blessure de guerre (1914 - 1918) au bras gauche.
  - = Adénome de la prostate opéré en 1968.
- Les antécédents médicaux :

En 1966 des sensations vertigineuses mal systématisées conduisent le malade à consulter le Pr. GARCIN. On découvre alors une hypotention orthostatique. Le malade reçoit de l'hydergine et, pendant les années suivantes se porte bien.

En 1969 apparait un tremblement de repos, siégeant à la main gauche avec une composante intentionnelle nette.
Ce tremblement s'accompagne de :
= troubles de l'écriture,
= troubles de la marche : le malade se penche en avant et éprouve des difficultés à soulever les talons.

M. C ... consulte alors un neurologue qui un traitement par ARTANE. Il n'y a pas d'amélioration des troubles, seulement une stabilisation.

Le malade continue à travailler activement, sans trouble apparent des fonctions supérieures.

Il faut noter dans les trois mois précédents un amaigrissement progressif atteignant 5 kgs.

II-HISTOIRE DE LA MALADIE

Dans la nuit du premier au deux Mai 1972, soit 15 jours avant son hospitalisation, alors qu'il dormait, le malade est pris brutalement :
= d'une grande agitation, avec des mouvements amples, brutaux, des quatre membres et de la tête.
= Il pousse des hurlements stridents,
= est logorrhéique.
= Parallèlement s'installe une confusion mentale importante, accompagnée de paroles incohérentes. Il ne comprend pas ce qu'on lui dit et ne reconnait pas sa femme.
= Le regard est vague, la respiration difficile, très bruyante,

ample, avec écume rosée très abondante aux lèvres.

Mais on ne constate :

= ni cyanose,

= ni douleur thoracique,

= ni vomissements ;

= il n'y a pas de perte des urines, ni de morsure de la langue.

La crise dure environ dix minutes et se termine spontanément par une chute du lit et un retour immédiat à la conscience, sans coma post critique, sans déficit de la parole, des sens, ou de la motricité.

Par contre, il existe une amnésie post critique totale.

Les crises vont se répéter 8 fois en 15 jours : toutes identiques et nocturnes mais à chaque fois plus durables et plus marquées.

On ne trouve pour aucune des crises :

= de notion d'aura quelle qu'elle soit,

= de déficit post critique, (le malade travaille normalement entre les crises).

= d'horaire précis bien qu'elles surviennent toujours la nuit,

= de notion de prise médicamenteuse ou d'excès alimentaire.

Les tranquillisants n'ont aucun effet sur l'évolution de la maladie.

La dernière crise a eu lieu dans la nuit du quatorze au quinze Mai 1972.
Elle débute à trois heures du matin, se termine à midi.
Au cours de cette crise, le malade fait une chute violente et se heurte la tête à plusieurs reprises, au cours de mouvements extrêmement amples et violents.
Le médecin traitant téléphone au Pr. BOUDIN :

= qui prescrit de l'équanil

= et conseille l'hospitalisation.

III - L'EXAMEN, pratiqué le 18 Mai 1972

montre un sujet en bon état général, agé de 87 ans, mesurant 1m80, pesant 70 kgs. Mais il persiste une confusion mentale importante : le malade parle d'une cérémonie qui se serait passée dans la nuit avec les américains.

• L'examen neurologique met en évidence :

- Une force musculaire diminuée globalement, sans dysymétrie. Il existe une contracture de type extra pyramydal.

Les épreuves segmentaires sont impossibles à pratiquer en raison de la confusion mentale du malade.

- Le tremblement intentionnel persiste.
- Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis, exeptés les bicipitaux qui sont seulement diminués.
- Le réflexe cutané plantaire est indifférent.
- Il n'y a pas de trouble apparent de la sensibilité objective ou subjective, mais l'interprétation est difficile, toujours en raison de la confusion mentale du malade.
- Il n'y pas de troubles cérébelleux.
- En dehors des épisodes de confusion mentale, il ne persistera aucun trouble des fonctions supérieures (gnosie, praxie, phasie).
- L'examen des pairés craniennes est strictement normal.
- En résumé, moins de 24 heures après la dernière crise, l'examen neurologique est strictement normal si l'on excepte le tremblement et la contracture de type extra pyramidal.

L'examen cardio-vasculaire met en évidence :

- Une pression artérielle élevée oscillant entre 19/10 et 22/13.
- Les pouls périphériques sont tous perçus.
- Les bruits du coeur sont réguliers. Le pouls est à 92.
- Il existe un claquement de B 12, mais il n'y a pas de bruit surajouté, pas de signe d'insuffisance cardiaque périphérique.
- A l'électro-cardiogramme éffectué le 18 Mai, on note un axe gauche, des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche, mais pas de signes d'insuffisance coronarienne.

Le reste de l'examen somatique est strictement normal. On ne note :

- ni hépato-splénomégalie,
- ni adénopathies

AU TOTAL : L'apparition brutale d'épisodes délirants chez un sujet en bon état général, présentant une maladie de PARKINSON peu évolutive, fait évoquer au premier chef un accident vasculaire cérébral, en particulier un hématome sous dural du vieillard.

Les résultats des différents examens complémentaires pratiqués le 17 Mai 1972 montrent :

- FOND D'OEIL

Il n'y a pas d'oedeme papillaire.

- Il y a une hyperhémie du segment nasal des papilles.
- Les vaisseaux sont sinueux.

– ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME

- Un rythme de base lent, à 7 ou 8 cycles par seconde, ne réagissant pas à l'ouverture des yeux. Les rythmes antérieurs sont normaux.
- Pas d'hyperpnée, mais il apparait par intermittence des bouffées delta amorties, qui s'expriment surtout sur les régions temporales, le plus souvent indépendamment et avec une discrète prédominance gauche.
- Réponse normale à la stimulation lumineuse intermittente.

Conclusion : tracé montrant , survenant sur un rythme de base trop lent et non réactif, quelques éléments delta amortis, discontinus, à expression maximale temporale et surtout à gauche.

– L'ECHO ENCEPHALOGRAMME MEDIAN est en place.

– LE GAMMA ENCEPHALOGRAMME est normal.

– Les autres examens pratiqués le 17 Mai 1972 montrent :

- Globules Rouges : 4.110.000
- Globules Blancs : 10.200
  - Neutrophiles : 67 %
  - Lymphocytes : 31 %
  - Monocytes : 2 %
- Hémoglobine : 13,1g
- Hématocrite : 43 %
- Plaquettes : 234.000

– LE IONOGRAMME

- CHLORE : 107 milli équivalents par litre.
- POTASSIUM : 3,8 milli équivalents par litre.

– UREE : 0,42 g/l le 17 Mai et 0,54 g/l le 18 Mai

- La GLYCEMIE systématique, faite le 17 Mai attire l'attention :
  - Elle est à 0,25g/l et ce chiffre est confirmé le lendemain 18 Mai à 8 heures : la glycémie est identique.
    Par contre, une glycémie effectuée vers 12 heures, avant la mise en route de toute perfusion, le malade n'ayant pas encore déjeuné, se révèle élevée : 1,87g/l.
    Le malade reçoit alors une perfusion de SERUM GLUCOSE à 10 % de 12 H 30 à 18 Heures et on fait des controles réguliers de sa glycémie :
    - à 16 H : 2,70 g/l
    - à 20 H : 2,66 g/l
    - à 22 H : 2,34 g/l

    La perfusion est arrêtée à 18 Heures.
    Le lendemain à 8 Heures la glycémie est à 0,70 g/l.
    Durant la perfusion, la glycosurie est à 20 g/l pour une diurèse de 1 litre.

L'état confusionnel s'est légèrement amélioré.

IV - <u>Devant la persistance de l'hypoglycémie, le malade est hospitalisé dans le service du Pr. RAMBERT le 19 Mai 1972</u>.

Son état confusionnel persiste avec de grandes variations.
L'étude de la secrétion insulinique est mise en route (voir tableau ci-joint).
Comme traitement, le malade ne reçoit que de l'halopéridol et une alimentation hyperglucidique répartie en quatre prises.

La persistance des troubles psychiques oblige à limiter les explorations biologiques et radiologiques.

Le 25 Mai 1972, le malade est mis au DIAZOXIDE mais l'amélioration clinique est très lente à se produire. Il persiste des bouffées délirantes avec fugues et chutes du lit.

- ETUDE DE LA SECRETION INSULINIQUE -

Date	Glycémie en grammes par litre		Insulinémie en micro-unités p/litre
23 Mai 1972	10 Heures	1,36	7 600
	12 Heures	1,45	8 200
	16 Heures	1,54	Supérieure à 8 000
26 Mai 1972	8 Heures	1,39	Supérieure à 8 000
31 Mai 1972	8 Heures	0,81	4 350
12	12 Heures	2,81	5 000
	16 Heures	2,23	3 150
13 Juin 1972	8 Heures	2,69	1 900
14 Juin 1972	8 Heures	2,36	2 200
15 Juin 1972	8 Heures	1,86	1 425

Etude de la Secrétion Insuliniane au cours d'une Epreuve d'Hyperglycémie provoquée par voie orale

Date	Glycémie en grammes par litre		Insulinémie en micro unités par litre
24 Mai 1972	0	0,55	Supérieure à 6 000
	15ème minute	0,95	5 800
	30ème minute	1,34	Supérieure à 6 000
	45ème minute	1,50	6 720
	60ème minute	1,90	7 000
	90ème minute	2,30	7 000
	120ème minute	2,14	Supérieure à 8 000
	180ème minute	1,71	8 000

Par contre, les glycémies remontent progressivement.(voir tableau ci-joint)
La dose de DIAZOXIDE est difficile à établir en raison de la labilité de l
la glycémie pendant le nyctémère, basse dans la matinée, élevée dans
la journée.
Il convient de noter l'age avancé du malade et l'hypertension artérielle
qui peuvent être à eux seuls responsables d'une insuffisance vasculaire
cérébrale et des troubles cliniques constatés.

Ce n'est qu'après 15 jours de traitement au DIAXOXIDE à raison de 300 mg par jour que se dessine une amélioration progressive, l'atténuation des troubles délirants étant aussi à mettre sur le compte d'un traitement neurolegique à base de PROCALMADIOL et de LARGACTIL.

Le malade quitte le service le 19 Juin 1972 avec un traitement par DIAZOXIDE.

V - A LA SORTIE, l'état de Mr. C ... se caractérise de la façon suivante :

- Cliniquement, l'état psychique s'est légèrement amélioré. Les bouffées délirantes ont disparu, mais il persiste un certain état confusionnel. L'alimentation est normale. Le malade a repris deux Kgs.

- Biologiquement, la glycémie, après des poussées de 3 à 5 g/l, a pu être stabilisée vers 1,45 g/l.

- Pendant les mois suivants, le malade poursuit le traitement au DIAZOXIDE 3 à 4 comprimés par jour, chaque comprimé étant dosé à 100 mg. La glycémie varie entre 1 g et 1,80 g/l.

  Vers le 20 Juin apparaissent en quelques jours des oedèmes assez importants : le malade grossit de 4 Kgs en 3 jours. Un essai de baisse du DIAZOXIDE se traduit par une chute de la glycémie à 0,30 g/l. On rétablit les doses en y associant un traitement par LASILIX : 1 comprimé tous les 2 jours, puis alternant LASILIX et ALDACTONE. Le poids revient à 71 Kgs avec fonte des oedèmes.

  AU TOTAL, trois mois après le début du traitement par DIAZOXIDE, le résultat est des plus satisfaisant :

- RESULTATS DES DOSAGES SUCCESSIFS DE LA GLYCEMIE -

Date	Heures	Glycémie (en grammes par litre)
17 Mai 1972	8 Heures	0,25
18 Mai 1972	8 Heures	0,25
	12 Heures	1,87
	16 Heures	2,70
	20 Heures	2,66
	22 Heures	2,34
19 Mai 1972	8 Heures	0,70
	15 Heures 30	1,66
21 Mai 1972	8 Heures	0,50
22 Mai 1972	8 Heures	0,62
23 Mai 1972	10 Heures	1,36
	12 Heures	1,45
	16 Heures	1,54
	20 Heures	0,24
	24 Heures	0,57
24 Mai 1972	4 Heures	0,82
	8 Heures	0,40
Début du traitement par de DIAZOXIDE		
25 Mai 1972	8 Heures	0,50
26 Mai 1972	8 Heures	1,39
27 Mai 1972	8 Heures	0,70
	14 Heures	1,85
	18 Heures	0,58
28 Mai 1972	8 Heures	0,90
	14 Heures	1,80
	18 Heures	0,58
29 Mai 1972	8 Heures	1,15
	14 Heures	1,25
	18 Heures	0,95

../

- RESULTATS DES DOSAGES SUCCESSIFS DE LA GLYCEMIE -

(suite)

/..		
31 Mai 1972	8 Hueres 30	0,81
	12 Heures	2,81
	16 Heures	2,23
1er Juin 1972	8 Heures	0,80
2 Juin 1972	8 Heures	0,55
	14 Heures	2,95
	18 Heures	3,60
3 Juin 1972	8 Heures	0,80
	14 Heures	2
	18 Heures	2,08
4 Juin 1972	8 Heures	1,78
	14 Heures	3,40
	18 Heures	3,90
5 Juin 1972	8 Heures	1,20
	14 Heures	2,95
6 Juin 1972	8 Heures	2,35
	14 Heures	2,94
	18 Heures	2,82
7 Juin 1972	8 Heures	1,42
	14 Heures	4,30
	18 Heures	2,90
8 Juin 1972	8 HEURES	2,25
	14 Heures	4,30
	18 Heures	4,30
9 Juin 1972	8 Heures	3,40
	14 Heures	6
	18 Heures	5,40
10 Juin 1972	8 Heures	Supérieure à 3 g
	14 Heures	3,25
	18 Heures	3,20
11 Juin 1972	8 Heures	3
	14 Heures	5,20
	20 Heures	4,60

../

- RESULTATS DES DOSAGES SUCCESSIFS DE LA GLYCEMIE -

(suite)

/..		
12 Juin 1972	8 Heures	3,70
	14 Heures	5,10
	18 Heures	4,70
13 Juin 1972	8 Heures	2,69
	18 Heures	4,10
14 Juin 1972	8 Heures	2,36
	14 Heures	3,30
	18 Heures	4,50
15 Juin 1972	8 Heures	1,86
	14 HEURES	4,20
	18 Heures	4,30
16 Juin 1972	8 Heures	2,50
17 Juin 1972	8 Heures	2,15
	14 Heures	4
18 Juin 1972	8 Heures	1,45
19 Juin 1972	8 Heures	1, 55

Sur le plan clinique, disparition de l'état confusionnel. Le malade a repris une petite activité intellectuelle, il se déplace normalement. Le poids reste stable.
La dernière glycémie faite à jeun à 1 g/l.

DEUXIEME PARTIE :

DISCUSSION du DIAGNOSTIC

I – RAPPEL CLINIQUE

L'ADENOME LANGERHANSIEN touche indifféremment l'homme et la femme entre 30 et 60 ans.

Les signes CLINIQUES SONT POLYMORPHES :

–"MALAISES HYPOGLYCEMIQUES" :

• Ce sont les accidents les plus fréquents.
• Ils sont abrégés par la prise de sucre.
• Ils sont à type de :
= faim impérieuse.
= asthénie d'apparition rapide, tant physique que psychique.
= sueurs froides et profuses.
= ou véritables lypothymies, le trouble de la conscience allant de la simple obnubilation à la véritable syncope.

– MANIFESTATIONS VISCERALES :

DIGESTIVES :

= Crises pseudo-ulcéreuses, calmées par l'alimentation.

CARDIO-VASCULAIRES :

= En règle imputablesà une décharge d'adrénaline secondaire à l'hypoglycémie : tachycardie, extra systoles, palpitations.
= Pouvant réaliser au maximum des crises d'angine de poitrine, de tachycardie paroxystique supra-ventriculaire, de fibrilation auriculaire.

NEURO PSYCHIQUES :

= elles sont parmi les manisfestations les plus fréquentes et les plus trompeuses, qu'elles soient paroxystiques ou permanentes.
• Les manifestations paroxystiques ont un début brusque.
– il peut s'agir de troubles psychiques à type de volubilité, agitation, anxiété, état confusionnel, excitation, hallucinations.
– il peut s'agir de troubles neurologiques à type de crampes paresthésies, tremblement, diplopie, convulsions localisées ou généralisées.
• Les manifestations permanentes associent les troubles psychiatriques les plus divers, à des troubles neurologiques

variables à type d'hémiplégie,syndrome parkinsonien,syndrome amyotrophique.

COMA HYPOGLYCEMIQUE:

= Rarement précédé de prodromes,il est le plus souvent d'appa= rition brutale.

= C'est un coma profond.Les signes associés peuvent faire évoquer l'hypoglycémie lorsqu'ils sont au complet:

- sueurs profuses,glacées,
- contractures,
- signe de Babinski bilatéral.

= Ce coma peut guérir spontanément si les mécanismes endocriniens hyperglycémiants rétablissent rapidement une glycémie subnormale.

= Sinon la mort survient,probablement due à un oedème cérébral associé à un engagement cérébral et à un épanchement méningé.

Devant ce polymorphisme clinique,le diagnostic d'Adénome Langerhansien est difficile.Pourtant,trois facteurs sont à mettre en évidence:

= l'aggravation progressive et régulière des troubles.

= l'horaire d'apparition des troubles,qui surviennent chez un sujet à jeun,en fin de nuit ou en fin de matinée.

= la sédation des troubles lors de l'absorption de sucre;le malade découvre lui même sa thérapeutique et devient un grignoteur perpétuel de sucre,bonbons,gâteaux secs,alors que l'alimentation est normale lors des repas,voire diminuée. Aussi est il fréquent de noter une augmentation du poids depuis le début des troubles.

Ce sont ces derniers troubles,survenant à jeun et cédant à l'ingestion de sucre,qui feront évoquer le diagnostic et pratiquer les examens complémentaires,en particulier le dosage de la glycémie.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

- LES SIGNES BIOLOGIQUES

mettent en évidence l'hypoglycémie et l'hyperinsulinisme.

. Le DOSAGE de la GLYCEMIE est pratiqué de façon répétée à jeun,lors des malaises,au cours du nycthémère.
La glycémie à jeun est abaissée de façon plus ou moins importante et sans rapport avec l'intensité des troubles.

- HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE :

ont peut observer deux aspects :

= soit une courbe plate,

= soit typiquement, une légère ascension de la glycémie suivie d'une hypoglycémie massive secondaire.

- TEST AU DOLIPOL

Le tolbutamide stimule la secrétion d'insuline.

. TECHNIQUE

= il est necessaire de pratiquer une recharge glucidique les jours précédents, de limiter le jeune, d'avoir du sérum glucosé à proximité pendant l'épreuve.

Par voie intra veineuse, on injecte 1 gr de TOLBUTAMIDE.

. NORMALEMENT, on observe une chute de la glycémie, de l'ordre de 30 % en 30 ou 40 minutes, suivie d'un retour à la normale en 90 à 180 minutes.

L'écart entre la glycémie initiale et la glycémie finale est inférieure à 20 %.

. Lors d'un adénome langerhansien, l'hypoglycémie estplus marquée (elle chute d'environ 65 %) et elle est plus durable : le retour à la normale est retardé, quelquefois absent.

L'écart entre les glycémies initiale et finale est supérieur à 36 %.

Le risque d'hypoglycémie sévère nécessite une surveillance rigoureuse, en se tenant prêt à interrompre l'épreuve et à perfuser du sérum glucosé hypertonique.

- Le dosage de l'INSULINEMIE est capital.

Les taux obtenus sont en règle élevés, quoique variables selon les méthodes de dosage utilisées.

- L'EPREUVE de JEUNE ou REGIME de CONN (1 200 Calories par jour pendant quatre jours), est dangereuse pour le malade.

Elle mettrait en évidence une glycémie très basse, contrastant avec une insulémie normale ou élevée.

MISE EN EVIDENCE ANATOMIQUE DE L'ADENOME.

Elle est difficile car le pancréas est un organe profond.

= La radiographie sans préparation de l'abdomen n'apporte rien.

= Le rétropneumopéritoine et la statigraphie axiale ont beaucoup déçu.

= La scintigraphie pancréatique n'est pas encore au point.
= Seule l'ARTERIOGRAPHIE sélective du tronc coéliaque permet de visualiser l'adénome.

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MACROSCOPIQUEMENT :

• C'est une tumeur arrondie, bosselée, petite, souvent unique, siégeant plus ouvent en profondeur qu'en surface, de coloration rougeâtre, lilas, de consistance ferme, rénitente.

MICROSCOPIQUEMENT :

• Il s'agit d'une tumeur endocrinienne présentant des cellules disposées autour des capillaires, contenant des granulations comme les cellules béta normales.
Cette tumeur est parfois encapsulée.
Le reste du parenchyme pancréatique est normal, avec parfois une atrophie des cellules béta.

- LE TRAITEMENT :

• est essentiellement CHIRURGICAL.
Il consiste à pratiquer l'énucléation de la tumeur, ou une pancréatectomie partielle lorsque l'énucléation n'est pas réalisable.
Mais il y a parfois des échecs et il faut alors réintervenir.

• est parfois médical, en cas de contrindication formelle à l'intervention.
On utilise alors le DIAZOXIDE, sulfamide hyper glycemiant.

II - DANS NOTRE OBSERVATION PERSONNELLE :

par rapport à la forme habituelle, nous constatons des signes atypiques :

• Les troubles psychiatriques prédominent et orientent vers une affection organique vasculaire ou tumorale cérébrale :
= apparition brutale d'épisodes délirants avec agitation intense, hurlements stridents, confusion mentale.

• Le caractère évolutif des crises est lui même atypique :
= survenue nocturne, sans horaire défini,
= régression brutale et spontanée.

• L'absence de signes de la série adrénergique (sueurs, tachycardie, sensation de faim) est remarquable mais ne surprend pas chez ce grand viellard, la sensibilité cérébrale du sujet âgé étant telle que les troubles psychiques sont les premiers en date.
L'absence de signes adénergiques est aussi à mettre sur le compte de la baisse progressive de la glycémie, le caractère paroxystique des troubles psychiques pouvant aller de pair avec une glycémie basse de façon temporaire ou permanente.
Quant à l'absence d'obésité, elle est expliq able par le caractère récent de l'affection et par l'absence de sensation de faim.
La recherche d'un foyer tumoral ou vasculaire cérébral, malgrè l'absence de signes de localisation clinique s'imposait.
Nous avons vu précédemment que les divers examens complémentaires :

= fond d'oeil,
= électro encéphalogramme,
= écho encéphalogramme,

pratiqués chez ce malade lors de son hospitalisation en Neurologie, ne montraient pas d'anomalies.
Une fois éliminée une affection en foyer, chez ce malade présentant des troubles récents d'allure psychiatrique, il faut noter l'intérêt de la recherche systématique d'une hypoglycémie, au même titre que celle d'un autre trouble métabolique (une hyponatrémie ou une hypercalcémie).
La nature organique de l'hypoglycémie, est facilement affirmée sur:

= l'importance et la répétition des crises,
= le caractère effondré de la glycémie, à jeun et au cours du nycthémère. (voir tableau ci-joint).
= par contre, la glycémie à jeun étant effondrée, (0,25 grs/l) nous n'avons pas osé pratiquer les épreuves dynamiques chez ce malade. Elles sont dangereuses et n'apportent aucun argument étiologique supplémentaire.
= l'insulinémie, dont le taux est considérable, est extrêmement variable en raison de la secrétion paroxystique. Elle dépend de la taille de la tumeur, du turn-over de l'insuline et des produits de dégradations intermédiaires dosés radio-immunologiquement.

Il est remarquable de constater l'absence de parallélisme entre glycémie et insulinémie, cette dernière restant en général à des taux très élevés tandisque la glycémie remontait quelquefoi à des chiffres sub normaux.

La mise en évidence de la tumeur n'a pas été pratiquée dans le cas présent à cause de l'âge du malade, de son hypertension artérielle, de son athérosclérose diffuse.

L'artériographie sur de tels terrains comporte en effet un risque non négligeable de troubles neurologiques par thrombose ou migration.
Par ailleurs, l'anesthésie générale, en règle nécessaire, comporte ses risques propres.
De toutes façons, l'artériographie n'est pas toujours concluante, et peut donner des résultats soit faussement positifs, soit faussement négatifs.
L'affection hypoglycémique organique étant affirmée, il nous faut éliminer une étiologie extra pancréatique.
Les tumeurs extra pancréatiques hypoglycémiantes sont extrèmement rares (200 cas publiés dans la littérature).
Il s'agit le plus souvent :

= soit de tumeurs mésenchymateuses(rétro péritonéales, thoraciques intra abdominales).
= soit de tumeurs hépatiques
= soit de tumeurs diverses (cortico surrénaliennes, épithéliales, nerveuses et dysembryoplasiques).

Le dosage à jeun de l'insulinémie plasmatique, à plusieurs examens, met en évidence des taux très faibles, associés à une glycémie basse.

Enfin, le traitement médical par le DIAZOXIDE est peu efficace en cas d'hypoglycémie extra pancréatique.

Une fois éliminée une affection extra pancréatique, il nous faut déterminer la nature bénigne ou maligne de la tumeur.

La nature bégnine ou maligne de la tumeur ne peut être affirmée sur les seuls éléments cliniques et biologiques en notre possession.
Certains éléments plaident en faveur d'un cancer mais ne sont pas formels :

= l'aspect clinique, l'amaigrissement, et les crises fréquentes,
= les examens biologiques : glycémie effondrée alors que les taux d'insulinémie sont considérables.

Malheureusement, nous n'avons aucun argument anatomo pathologique : ceux-ci ne sont pas toujours formels, et il est parfois difficile de différencier adénome et cancer.

Seule l'évolution pourra nous apporter des arguments. En effet, les cancers langerhansiens métastasent volontiers, en particulier vers le foie.

L'absence de traitement chirurgical d'exérèse et la poursuite d'un simple traitement médical risque de laisser sans réponse le problème de la nature histologique de la tumeur.

TROISIEME PARTIE :

LE DIAZOXIDE, SULFAMIDE HYPERGLYCEMIANT

= historique

= toxicologie

= pharmacologie

= mécanisme d'action

= indications

= effets secondaires

LE DIAZOXIDE : SULFAMIDE HYPERGLYCEMIANT

I - INTRODUCTION

Le DIAZOXIDE est un sulfamide de la famille des benzothiadiazines. Bien que sa formule soit proche de celle de la chlorothiazide, ce sulfamide n'est pas un diurétique ; au contraire, il retient le sodium.

Initialement, il a été synthétisé comme substance anti hypertensive possible.

Administré par voie orale aux doses thérapeutiques habituelles,

= il n'est pas anti hypertenseur,
= il retient le sodium,
= il a une action sur le métabolisme des hydrates de carbone, provoquant une hyperglycémie marquée.

Administré par voie intra veineuse :

= il a une action anti hypertensive,
= tandis que son action sur le métabolisme des hydrates de carbone est minime ou nulle.

II - HISTORIQUE

Les sulfamides sont des substances bien connues pour avoir :

= des propriétés hypoglycémiantes utilisées dans le traitement du diabète,
= des propriétés diurétiques,
= une légère action anti hypertensive propre par action directe sur la musculature lisse artériolaire.

Des chercheurs américains, dont RUBIN, se sont attachés à découvrir une substance non diurétique, ayant uniquement une action anti-hypertensive importante.
Dans la série des produits alors synthétisés on trouve le DIAZOXIDE qui possède des propriétés anti hypertensives et hyperglycémiantes.
D'autres cliniciens américains, dont FINNERTY et WILKINS, signalent cette action hyperglycémiante du DIAZOXIDE, qui se retrouve également, quoique à un degré moindre, chez certains sulfamide diurétiques.
DOLLERY commence à étudier le mécanisme de l'action hyperglycémiante et prouve qu'il y a une diminution de la sécrétion d'insuline. C'est en 1964, que DRASH et WOLFF publient la première ob-

servation clinique d'un enfant atteint d'une hypoglycémie leucino-sensible traitée avec succès par le DIAZOXIDE.

II - TOXICOLOGIE

TOXICOLOGIE AIGUE

La dose léthale 50 est comprise entre 200 et 380 mg/kg selon :

= l'animal considéré,

= la voie d'administration,

= la durée de l'expérience.

L'administration de 2 000 mg/kg à la souris,

de 50 mg/kg au chien,

n'a entrainé aucun signe de toxicité.

Etant donné qu'en clinique la posologie est de 5 à 10 mg/kg/jour, il est évident que nous sommes loin des doses utilisées durant ces essais de toxicologie aigûe.

Donc il semblerait que le DIAZOXIDE soit une substance peu toxique.

TOXICOLOGIE CHRONIQUE

Chez le chien, l'administration de 50 à 200 mg/kg/jour de DIAZOXIDE pendant 82 semaines a entrainé :

= quelques cas de dshydratation à partir de la 41ème semaine,

= un amaigrissement,

= une augmentation de poids du pancréas.(autopsie)

Chez le rat, l'administration de DIAZOXIDE, à des doses variables, (50 à 300 mg/kg/jour) depuis la parturition jusqu'à la fin de l'allaitement, n'a entrainé aucun effet, ni chez les mères, ni chez les petits, excepté chez une seule femelle ayant reçu la dose la plus forte au 7ème jour de la parturition et dont les petits présentaient des anomalies du squelette.

On ne peut donc conclure que le DIAZOXIDE exerce un effet nocif direct sur le foetus d'après ce seul cas.

Par contre, il est possible que l'hyperglycémie entraine des anomalies sur le développement foetal comme le montrent les études faites sur des rates prégnantes recevant une solution de glucose.

IV - PHARMACOLOGIE

ACTIONS METABOLIQUES

:Chez l'animal, l'administration parentérale de DIAZOXIDEentraine :

= une hyperglycémie : proportionnelle à la dose injectée, transitoire ;

= L'augmentation de la glycémie est sensible en 1 heure, atteint son acmé en 4 à 6 heures : la glycémie revient à son taux initial en 24 heures.

= une augmentation du taux sanguin des acides gras libres, des lactates ou des pyruvates selon l'espèce animale.

= l'excrétion urinaire des électrolytes (NA +,K+,CL- HCO3-) n'est pas modifiée.

Chez l'homme au contraire, le DIAZOXIDE entraine une rétention hydro sodée. Le taux des autres électrolytes reste à peu près stable.

ACTION HYPOTENSIVE

Cette action se manifeste aussi bien chez l'animal que chez l'homme lorsque le DIAZOXIDE est administré par voir parentérale. L'hypotension provoquée est intense et conduit à une libération réflexe de catécholamines ;

Cette hypotension n'est pas due à l'action du Système nerveux central du système nerveux autonome, ou d'un médiateur chimique. C'est une action directe sur la musculature lisse artériolaire.

ACTION ANTISPASMODIQUE

Cette action assez puissante se manifeste lorsque le DIAZOXIDE est administré par voie parentérale.

Chez le chien, on a pu mettre en évidence une action anti péristaltique urétérale. Cette action commence 30 secondes après l'injection, et dure environ 30 à 60 minutes.

In vitro, le DIAZOXIDE inhibe les contractions spontanées ou induites de l'utérus de lapine. Il en est de même pour l'utérus humain isolé, gravide ou non.

V - MECANISME D'ACTION

Ces dernières années, de nombreux travaux cliniques et surtout expérimentaux ont tenté de préciser le mécanisme de l'action hyperglycémiante du DIAZOXIDE.

Deux effets majeurs semblent se dégager : une action pancréatique et une action extra pancréatique.

Inhibition de la sécrétion pancréatique d'insuline.

C'est là le mécanisme essentiel de cette hyperglycémie. Il s'agit d'une action directe du DIAZOXIDE, que le pancréas soit normal ou pathologique.

L'inhibition de la libération d'insuline à partir des cellules béta des ilots de langerhans a été démontrée expérimentalement, aussi bien in vivo (LOUBATIERES 1966 ; SELTZER 1965 ; PORTE 1968).

Les travaux récents de GREUTZFELD ont démontré que le DIAZOXIDE agissait directement au niveau des cellules en empêchant la libération des granulations d'insuline.

Signalons que la néphrectomie et le blocage médicamenteux de la thyroide ne modifient pas l'effet hyperglycémiant du DIAZOXIDE.

A l'inverse, cet effet ne se produit pas chez la souris hypophysectomisée. (Ils'agirait d'une hypoglycémie résistante, due probablement à l'absence de STH et d'ACTH ; on constate la même chose chez le chien hypophysectomisé).

En clinique, tant chez les sujets normaux que chez les sujets porteurs d'insulinomes pancréatiques, une diminution du taux d'insulinémie basale a été constatée par plusieurs auteurs, tandis que le taux de la glycémie s'élevait.

De même, une diminution de la réponse insulinique à la stimulation par le glucose, le glucagon, ou le tolbutamide a été observée lors du traitement par le DIAZOXIDE.

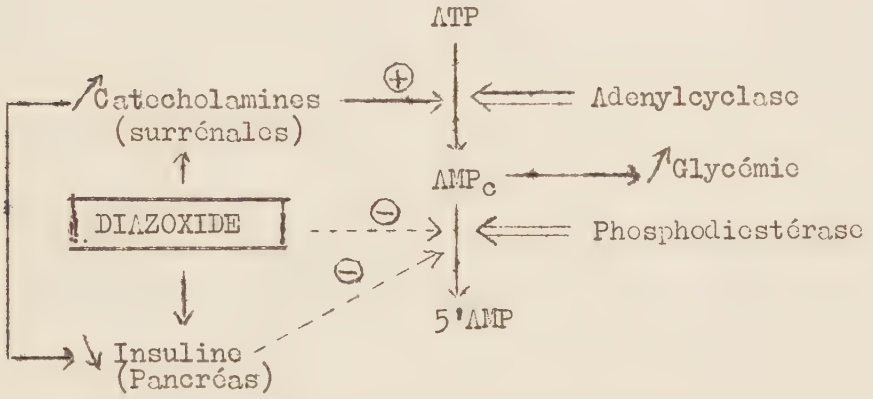
Dans notre observation, nous avons constaté une diminution nette de l'insulinémie.(voir tableau ci-joint).

ACTION EXTRA PANCREATIQUE

Il a été démontré que le DIAZOXIDE était capable d'entrainer une hyperglycémie chez la souris traitée par l'ALLOXANE (TABASCHNICK 1964) ou chez le chien pancréatectomisé (LOUBATIERES) prouvant ainsi que le pancréas n'est pas indispensable à l'induction de l'hyperglycémie.

D'autre part, l'administration de DIAZOXIDE au cours des hypoglycémies par tumeur mésenchymateuse rétro péritonéale déclanche

également une hyperglycémie, bien que l'insulinémie soit probablement effondrée.
Cet effet extra pancréatique est le fait d'une libération de catécholamines, d'une part en réaction à l'hypotension artérielle mais aussi par action directe du DIAZOXIDE sur la surrénale.
Cette augmentation des Catécholamines va également contribuer à inhiber la libération d'insuline.
Enfin, SENFT a démontré que le DIAZOXIDE inhibait directement la PHOSPHODIESTERASE.



Ces diverses actions du DIAZOXIDE sont représentées sur le shéma ci-dessus.
On remarque qu'elles concourent toutes à augmenter le taux de l'AMP cyclique, soit par stimulation de l'ADENYL CYCLASE, soit par inhibition de la PHOSPHODIESTERASE.
C'est finalement l'augmentation de l'AMP cyclique qui est responsable de l'hyperglycémie en stimulant les enzymes glycogénolytiques et en inhibant ceux de la glycogénogenèse.

I - INDICATIONS DU DIAZOXIDE

Le DIAZOXIDE est indiqué dans les hypoglycémies organiques tumorales et les hypoglycémies liées à des erreurs métaboliques enzymatiques.
Les indications du DIAZOXIDE sont donc peu fréquentes. On peut le prescrire dans les affections suivantes :

HYPOGLYCEMIE LEUCINE SENSIBLE

- Il s'agit d'une maladie familiale, probablement transmise selon le mode recessif, et dont la physiopathologie est encore mal connue.
- Chez ces malades, la leucine excite considérablement la sécrétion d'insuline. Jusqu'à présent, le traitement consistait en un régime alimentaire très strict. Le DIAZOXIDE ramène dès les premières

heures la glycémie à un taux normal ou subnormal, ce qui permet d'atténuer la sévérité du régime.

TUMEURS LANGERHANSIENNES (adénomes et carcinomes).

. Leur traitement est essentiellement chirurgical.

Mais le DIAZOXIDE est utilisé :

= comme un traitement d'attente avant l'acte opératoire,

= lorsque la tumeur n'est pas traitable chirurgicalement, étant donné son extension métastatique ou l'état du malade,

= lorsque la chirurgie se révèle inéfficace.

TUMEURS EXTRA PANCREATIQUES

Le DIAZOXIDE est peu efficace.

HYPOGLYCEMIE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANCE

GLYCOGENOSE

HYPOGLYCEMIES RECURRENTES AVEC CETOSE

HYPOGLYCEMIE NEO-NATALES

HYPOGLYCEMIE SURVENANT CHEZ LES GASTRECTOMISES

VII - EFFETS SECONDAIRES

Les plus fréquents sont le hirsutisme et la rétension hydrosodée.

- HIRSUTISME

. Cet effet apparait dans un tiers ou la moitié des cas.

. Il est localisé à la face, au dos, aux membres.

. Il semble plus fréquent chez l'enfant.

. Son étiologie est inconnue.

. Il apparait environ deux semaines à un mois après le début du traitement.

. Il semble lié à la dose, apparaissant pour des doses supérieures à 8 mg/kg/jour.

- RETENTION HYDROSODEE

. Cet effet apparait dans un tiers des cas.

. Il se traduit par une prise de poids et des oedèmes plus ou moins importants.

. L'association d'un diurétique thiazidique peut pallier à cet inconvénient, d'autant que cette association potentialise l'effet hyperglycémiant du DIAZOXIDEet permet de réduire la posologie.

- TROUBLES DIGESTIFS
  - Il s'agit de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales.
  - Ces troubles peuvent être extrèmement marqués et imposer l'arrêt du traitement.
  - Ils apparaissent surtout chez l'adulte.

- TROUBLES HEMATOLOGIQUES
  - A type de : neutropénie, éosinophilie, thrombocytopénie.
  - Deux cas de purpura ont été publiés dans la littérature.

- TROUBLES IMMUNOLOGIQUES
  - Diminution des IgG et de IgA.
  - Diminution des alpha globulines.(rare)

- TROUBLES CUTANES
  - Ils sont peu fréquents.

- AUTRE TROUBLES
  - Hyperuricémie sans traduction clinique.
  - Coma de type acido-cétosique, (3cas) survenu chez dez enfants, dénutris, lors d'une poussée infectieuse.

- DECES
  - ROBB vient de rapporter le 1er décès survenu sous DIAZOXIDE (600 mg/jour depuis 4 jours) où l'hyperglycémie, la rétention sodée et sévère ont été les facteurs responsables de l'évolution défavorable.

- CONCLUSION -

-:-:-:-:-

1° - Les indications du DIAZOXIDE.

Les hypoglycémies d'origine pancréatique (adénomes et carcinomes langerhansiens) constituent une excellente indication du DIAZOXIDE lorsque l'acte chirurgical se révèle : soit impossible, soit inéficace.

2° - Les modalités du traitement.

Nous prescrivons la plus petite dose suffisante pour que la glycémie remonte à des taux subnormaux, et éviter ainsi les accidents hypoglycémiques.

3° - Les effets secondaires.

Ils sont variés mais relativement peu fréquents.
Seule la rétention hydro sodée est fréquemment signalée, surtout avec des posologies élevées, rendant nécessaire l'association à un diurétique.

4° - L'explication physio-pathologique.

Le mécanisme d'action du DIAZOXIDE est complèxe. En effet, ce produit possède une action pancréatique et une action extra-pancréatique.
Au niveau du pancréas, il inhibe la sécrétion d'insuline à partir des cellules béta des ilots de langerhans.
Au niveau des surrénales, il facilite la libération des catécholamines.
Enfin, il inhibe directement la phosphodiestérase.

- BIBLIOGRAPHIE -

-:-:-:-:-

1° - DARNAUD-C ; DENARD-Y ; MOREAU-G ; FREXINOS-J ; et BEN-ABDERRAZIK
Fibrosarcome rétropéritonéal hypoglycémiant traité par le DIAZOXIDE. (Le DIABETE.1967.15.211.)

2° - De GENNES-JL;MERCADIER-M;BERCOVICI-JP;ROSSELIN-G;TRUFFERT-J;et DECOURT-J.
Controle thérapeutique prolongé par le DIAZOXIDE d'une hypoglycémie organique par adéno-carcinome Langerhansien avec métastases hépatiques.(Annales d'Endocrinologie.1970.31.637.)

3° - LOUBATIERES-A et Collaborateurs.
Etude expérimentale d'un sulfamide hyperglycémiant,le DIAZOXIDE. (Compte rendu Société de Biologie.Novembre 1966.)

4° - LOUBATIERES-A;ALRIC-R;MARIANI-M;DEMALBOSC-H;et RIBES-G.
Le DIAZOXIDE exerce expérimentalement une action inhibitrice sur la sécrétion d'insuline.(Compte rendu Société de Biologie.1966.)

5° - LOUBATIERES-A;MARIANI-M;ALRIC-R;RIBES-G;MALBOSC-H;et CHAPAL-J.
Mécanisme d'action d'un sulfonamide hyperglycémiant:le DIAZOXIDE. (Annales d'Endocrinologie.1966.27.787.)

6° - LOUBATIERES-A;MARIANI-M;et RIBES-G.
Bases expérimentales pharmacodynamiques et cliniques du traitement de l'hypoglycémie par le DIAZOXIDE.(PRESSE MEDICALE.1967.75.725.)

7° - LEMRIOT-JL.
Tumeurs extra pancréatiques hypoglycémiantes.(PRESSE MEDICALE. Avril 1967.)

8° - Un sulfamide hyperglycémiant:le DIAZOXIDE.(REVUE du PRATICIEN. Novembre 1967.)

9° - THERVET-F;PATRI-B;CRUZ-A;DAVID-H;BERNARD-S;et RAMBERT-P.
Adénome langerhansien et épreuve au DIAZOXIDE intra veineux. (Annales d'Endocrinologie.1969.30.579.)

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Le Président,
Professeur RAMBERT

Le Doyen de L'U.E.R.